

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIULVY 174 mg capsule rigide gastroresistenti
RIULVY 348 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RIULVY 174 mg capsule rigide gastroresistenti

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 174,2 mg di tegomil fumarato.
(174 mg di tegomil fumarato corrispondono a 120 mg di dimetilfumarato)

RIULVY 348 mg capsule rigide gastroresistenti

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 348,4 mg di tegomil fumarato.
(348 mg di tegomil fumarato corrispondono a 240 mg di dimetilfumarato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Capsule rigide gastroresistenti da 174 mg

Capsule di gelatina rigide gastroresistenti di colore azzurro e bianco, misura 0, con dimensioni di circa 21 mm, con la stampa "174" in inchiostro bianco sul corpo, contenenti mini compresse di color giallo pallido.

Capsule rigide gastroresistenti da 348 mg

Capsule di gelatina rigide gastroresistenti di colore azzurro, misura 00, con dimensioni di circa 24 mm, con la stampa "348" in inchiostro bianco sul corpo, contenenti mini compresse di color giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RIULVY è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 13 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la sorveglianza di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Posologia

La dose iniziale è di 174 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose deve essere aumentata alla dose di mantenimento raccomandata di 348 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Se un paziente dimentica una dose, non deve prendere una dose doppia. Il paziente può prendere la dose dimenticata solo rispettando un intervallo di 4 ore tra le dosi. In caso contrario, deve attendere la dose successiva programmata.

La riduzione temporanea della dose a 174 mg due volte al giorno può ridurre l'insorgenza di rossore (flushing) e di reazioni avverse gastrointestinali. Entro 1 mese, deve essere ripresa la dose di mantenimento raccomandata di 348 mg due volte al giorno.

Il tegomil fumarato deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2). L'assunzione di tegomil fumarato con il cibo può migliorare la tollerabilità in quei pazienti che possono essere soggetti a rossore o a reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Anziani

Gli studi clinici sul tegomil fumarato hanno incluso un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 55 anni e non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per poter determinare se questi rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.2). Sulla base del meccanismo d'azione del principio attivo non vi è alcuna ragione teorica per cui siano necessari aggiustamenti della dose negli anziani.

Compromissione renale ed epatica

Il tegomil fumarato non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale o epatica. Sulla base degli studi di farmacologia clinica, non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La posologia è identica negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 13 anni. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 13 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La capsula deve essere ingerita intera. La capsula o il suo contenuto non devono essere schiacciati, divisi, disciolti, succhiati o masticati, dato che il rivestimento enterico delle mini compresse previene gli effetti irritanti sull'intestino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Leucoencefalopatia multifocale progressiva (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) sospetta o confermata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il tegomil fumarato e il dimetilfumarato vengono metabolizzati in monometilfumarato dopo la somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Si prevede che i rischi associati al tegomil fumarato siano simili a quelli segnalati per il dimetilfumarato, anche se non tutti i rischi elencati di seguito sono stati osservati specificamente per il tegomil fumarato.

Esami del sangue/analisi di laboratorio

Funzionalità renale

Negli studi clinici sono state osservate alterazioni delle analisi di laboratorio per la funzionalità renale in pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.8). Le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono note. Una valutazione della funzionalità renale (ad es. creatinina, valori ematici di azoto ureico e analisi delle urine) è raccomandata prima dell'inizio della terapia, dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi, come clinicamente indicato.

Funzionalità epatica

Un danno epatico da farmaci, inclusi l'aumento degli enzimi epatici (≥ 3 volte il limite superiore della normalità [ULN]) e l'incremento dei livelli di bilirubina totale ($\geq 2 \times$ l'ULN), può derivare dal trattamento con dimetilfumarato. Il tempo all'insorgenza può essere di giorni, di diverse settimane o più lungo. La risoluzione delle reazioni avverse è stata osservata dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda di valutare i livelli sierici delle aminotransferasi (ad es. alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST]) e della bilirubina totale prima di iniziare e durante il trattamento, come clinicamente indicato.

Linfociti

I pazienti trattati con tegomil fumarato possono sviluppare linfopenia (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento, deve essere eseguito un nuovo emocromo completo, compresi i linfociti.

Qualora si riscontri una conta linfocitaria al di sotto del range normale, deve essere condotta un'attenta valutazione delle possibili cause prima di iniziare la terapia. Il tegomil fumarato non è stato studiato nei pazienti con una conta linfocitaria bassa pre-esistente ed è necessario prestare attenzione durante il trattamento di questi pazienti. La terapia con tegomil fumarato non deve essere iniziata in pazienti con linfopenia severa (conte linfocitarie $< 0,5 \times 10^9/L$).

Dopo l'inizio della terapia, è necessario effettuare una valutazione dell'emocromo completo, compresi i linfociti, ogni 3 mesi.

Si raccomanda una maggior vigilanza dei pazienti con linfopenia a causa di un maggior rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), come indicato di seguito:

- Nei pazienti con linfopenia severa e prolungata (conte linfocitarie $< 0,5 \times 10^9/L$) che persiste per oltre 6 mesi deve essere interrotta la terapia.
- In pazienti con sostenute riduzioni moderate della conta assoluta dei linfociti $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $< 0,8 \times 10^9/L$
- per oltre sei mesi, si deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio della terapia.
- In pazienti con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (lower limit of normal, LLN), definito dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale, si raccomanda un periodico monitoraggio della conta assoluta dei linfociti. Altri fattori che possono ulteriormente aumentare il rischio individuale di PML devono essere presi in considerazione (vedere sotto sezione sulla PML).

È necessario monitorare le conte linfocitarie fino al loro recupero (vedere paragrafo 5.1). A seguito del recupero e in assenza di opzioni terapeutiche alternative, le decisioni riguardo all'eventualità di ricominciare o meno la terapia con tegomil fumarato dopo l'interruzione del trattamento si devono fondare sul giudizio clinico.

Risonanza magnetica per immagini (RM)

Prima di iniziare il trattamento, deve essere disponibile una RM basale (solitamente entro 3 mesi) da usare come riferimento. La necessità di ulteriori esami di RM deve essere valutata in accordo alle raccomandazioni nazionali e locali. La RM può essere presa in considerazione nell'ambito

dell'aumento del livello di vigilanza nei pazienti considerati a maggior rischio di PML. In caso di sospetto clinico di PML, è necessario eseguire immediatamente una RM a fini diagnostici.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

In pazienti trattati con dimetilfumarato sono stati riportati casi di PML (vedere paragrafo 4.8). La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può essere fatale o comportare una severa disabilità.

Con dimetilfumarato e altri medicinali contenenti fumarati, si sono verificati casi di PML nell'ambito di una linfopenia (conte linfocitarie inferiori all'LLN). La linfopenia prolungata da moderata a severa sembra aumentare il rischio di PML con dimetilfumarato; tuttavia, il rischio non può essere escluso neanche in pazienti con linfopenia lieve.

Altri fattori che possono contribuire all'aumento del rischio di PML nell'ambito della linfopenia sono:

- durata della terapia con tegomil fumarato. Casi di PML si sono verificati dopo circa 1-5 anni di trattamento, anche se non si conosce l'esatta relazione con la durata del trattamento.
- rilevante riduzione della conta dei linfociti T CD4+ e specialmente CD8+, che sono importanti per la difesa immunitaria (vedere paragrafo 4.8), e
- precedente terapia immunosoppressiva o immunomodulante (vedere sotto).

I medici devono valutare i loro pazienti per stabilire se i sintomi siano indicativi di disfunzione neurologica e, in tal caso, se questi sintomi sono tipici della sclerosi multipla o se possono suggerire la PML.

Al primo segno o sintomo indicativo di PML, il tegomil fumarato deve essere sospeso e devono essere eseguite appropriate valutazioni diagnostiche, inclusa la determinazione del DNA di JCV nel liquido cerebrospinale (CSF) mediante la metodologia della reazione a catena della polimerasi (PCR) quantitativa. I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. I sintomi tipicamente associati alla PML sono vari, progrediscono nell'arco di giorni o settimane e comprendono debolezza progressiva di un lato del corpo o scarsa coordinazione degli arti, disturbi della vista e alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento che provocano confusione e cambiamenti della personalità. I medici devono essere particolarmente attenti a sintomi indicativi di PML che il paziente potrebbe non notare. Inoltre, si deve raccomandare ai pazienti di informare del trattamento il partner o chi li assiste, poiché questi ultimi potrebbero notare sintomi di cui il paziente non è consapevole.

La PML può verificarsi soltanto in presenza di un'infezione da JCV. Si deve considerare che nei pazienti trattati con dimetilfumarato non è stata studiata l'influenza della linfopenia sull'accuratezza dell'analisi degli anticorpi anti-JCV sierici. Inoltre, si deve considerare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV (in presenza di conte linfocitarie normali) non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV.

Se un paziente sviluppa la PML, la terapia con tegomil fumarato deve essere interrotta definitivamente.

Precedente trattamento con terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza del tegomil fumarato in pazienti che passano da altre terapie che modificano il decorso della malattia. Il contributo di precedenti terapie immunosoppressive nello sviluppo della PML nei pazienti trattati con tegomil fumarato è possibile.

Si sono verificati casi di PML in pazienti trattati in precedenza con natalizumab, per cui è noto il rischio di PML. I medici devono essere a conoscenza del fatto che i casi di PML verificatisi dopo recente interruzione di natalizumab possono non presentare linfopenia.

Inoltre, la maggioranza dei casi confermati di PML con dimetilfumarato si è verificata in pazienti sottoposti a precedente trattamento immunomodulante.

Quando i pazienti passano da un'altra terapia che modifica il decorso della malattia alla terapia con tegomil fumarato, è necessario tenere in considerazione l'emivita e la modalità di azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, al contempo, ridurre il rischio di riattivazione della sclerosi multipla. Si consiglia un emocromo completo prima di iniziare il trattamento con tegomil fumarato e a intervalli regolari durante il trattamento (vedere Esami del sangue/analisi di laboratorio sopra).

Compromissione renale o epatica severa

Il tegomil fumarato non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale o epatica severa. Pertanto, occorre prestare cautela quando si prende in considerazione il trattamento in questi pazienti (vedere il paragrafo 4.2).

Malattia gastrointestinale attiva severa

Il tegomil fumarato non è stato studiato nei pazienti con malattia gastrointestinale attiva severa. Pertanto, si raccomanda cautela in questi pazienti.

Rossore

Negli studi clinici, il 34% dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha manifestato rossore. Nella maggior parte dei pazienti che ha manifestato rossore, questo è stato di grado lieve o moderato. I dati derivati da studi condotti in volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. Un breve ciclo di trattamento con 75 mg di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico può essere di beneficio nei pazienti che manifestano rossore intollerabile (vedere paragrafo 4.5). In due studi condotti in volontari sani, l'insorgenza e la gravità del rossore (flushing) si sono ridotti durante il periodo di somministrazione.

Negli studi clinici, 3 pazienti su un totale di 2.560 trattati con dimetilfumarato hanno presentato sintomi gravi di rossore, probabilmente riconducibili a reazioni di ipersensibilità o anafilattoidi. Queste reazioni avverse non sono state pericolose per la vita, ma hanno richiesto l'ospedalizzazione. I medici prescrittori e i pazienti devono essere consapevoli di questa possibilità nel caso di reazioni di rossore severe (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

Reazioni anafilattiche

Casi di anafilassi/reazione anafilattoide sono stati segnalati dopo la somministrazione di dimetilfumarato nel periodo post-marketing. I sintomi possono comprendere dispnea, ipossia, ipotensione, angioedema, eruzione cutanea o orticaria. Non è noto il meccanismo dell'anafilassi indotta dal dimetilfumarato.

Queste reazioni si verificano generalmente dopo la prima dose, ma possono comparire anche in qualsiasi momento durante il trattamento e possono essere gravi e potenzialmente pericolose per la vita. I pazienti devono essere avvertiti di sospendere la terapia con tegomil fumarato e di chiedere assistenza medica immediata nel caso in cui si manifestino segni o sintomi di anafilassi. Il trattamento non deve essere ripreso (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni

Negli studi di fase III controllati con placebo sul dimetilfumarato, l'incidenza di infezioni (60% rispetto a 58%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati rispettivamente con dimetilfumarato o placebo.

Tuttavia, a causa delle proprietà immunomodulanti del tegomil fumarato (vedere paragrafo 5.1), se un paziente sviluppa un'infezione grave deve essere presa in considerazione la sospensione del

trattamento con tegomil fumarato e si devono rivalutare i benefici e i rischi prima di iniziare nuovamente la terapia. I pazienti in trattamento con tegomil fumarato devono essere avvisati di segnalare i sintomi di infezioni al medico. I pazienti con infezioni gravi non devono iniziare il trattamento con tegomil fumarato fino alla risoluzione della/e infezione/i.

Non è stato osservato un incremento dell'incidenza di infezioni gravi in pazienti con conta linfocitaria $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.8). Qualora si prosegua la terapia in presenza di linfopenia prolungata da moderata a severa, non si può escludere il rischio di un'infezione opportunistica, compresa la PML (vedere la sotto sezione sulla PML al paragrafo 4.4).

Infezioni da herpes zoster

Con dimetilfumarato si sono verificati casi di herpes zoster. La maggior parte dei casi non era grave, tuttavia sono stati riportati casi gravi, inclusi herpes zoster diffuso, herpes zoster oftalmico, herpes zoster otico, infezione neurologica da herpes zoster, meningoencefalite da herpes zoster e meningomielite da herpes zoster. Questi eventi si possono verificare in qualsiasi momento durante il trattamento. I pazienti che assumono dimetilfumarato devono essere monitorati per la presenza di segni e sintomi di infezione da herpes zoster, soprattutto in caso di linfocitopenia concomitante. Nel caso in cui si manifesti infezione da herpes zoster, deve essere somministrato un trattamento appropriato. Deve essere presa in considerazione l'opportunità di sospendere il trattamento nei pazienti con infezioni gravi fino alla risoluzione dell'infezione (vedere paragrafo 4.8).

Inizio del trattamento

Il trattamento deve essere iniziato gradualmente, per ridurre l'insorgenza di rossore (flushing) e di reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome di Fanconi

Sono stati riportati casi di sindrome di Fanconi con l'uso di un medicinale contenente dimetilfumarato in combinazione con altri esteri dell'acido fumarico. La diagnosi precoce della sindrome di Fanconi e l'interruzione del trattamento con tegomil fumarato sono importanti per prevenire l'insorgenza di compromissione renale e osteomalacia, poiché la sindrome è generalmente reversibile. I segni più importanti sono proteinuria, glicosuria (con livelli glicemici normali), iperaminoaciduria e fosfaturia (possibilmente concomitante con ipofosfatemia). La progressione può coinvolgere sintomi quali poliuria, polidipsia e debolezza muscolare prossimale. In casi rari, si possono verificare osteomalacia ipofosfatemica con dolore osseo non localizzato, livelli elevati di fosfatasi alcalina nel siero e fratture da stress.

Ancor più importante, la sindrome di Fanconi può manifestarsi senza essere accompagnata da livelli elevati di creatinina o velocità di filtrazione glomerulare bassa. In caso di sintomi dubbi, si deve prendere in considerazione la sindrome di Fanconi e devono essere eseguiti esami appropriati.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza è qualitativamente simile nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, pertanto, le avvertenze e le precauzioni si applicano anche ai pazienti pediatrici. Per le differenze quantitative nel profilo di sicurezza vedere il paragrafo 4.8.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapie antineoplastiche, immunosoppressive o con corticosteroidi

Il tegomil fumarato non è stato studiato in associazione con terapie antineoplastiche o immunosoppressive ed è perciò necessario usare cautela durante la somministrazione concomitante. Negli studi clinici sulla sclerosi multipla, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi somministrati per via endovenosa non è stato associato ad un aumento clinicamente rilevante di infezione.

Vaccini

La co-somministrazione di vaccini non vivi, secondo il programma di vaccinazione nazionale, può essere presa in considerazione durante la terapia con tegomil fumarato. In uno studio clinico che ha coinvolto in totale 71 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente, nei pazienti trattati con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno per almeno 6 mesi (n = 38) o interferone non pegilato per almeno 3 mesi (n = 33) è insorta una risposta immunitaria paragonabile (definita come un aumento ≥ 2 volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione) al tossoide tetanico (antigene di richiamo) e a un vaccino antimeningococcico polisaccaridico C coniugato (neoantigene), mentre la risposta immunitaria a diversi sierotipi di un vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente non coniugato (antigene T-indipendente) variava in entrambi i gruppi di trattamento. Una risposta immunitaria positiva, definita come aumento ≥ 4 volte del titolo anticorpale ai tre vaccini, è stata raggiunta da un minore numero di soggetti in entrambi i gruppi di trattamento. Piccole differenze numeriche nella risposta al tossoide tetanico e al polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 sono state notate a favore di interferone non pegilato.

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza di vaccini vivi attenuati nei pazienti trattati con tegomil fumarato. I vaccini vivi potrebbero comportare un rischio aumentato di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti trattati con tegomil fumarato a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per l'individuo.

Altri derivati dell'acido fumarico

Durante il trattamento, deve essere evitato l'utilizzo concomitante di altri derivati dell'acido fumarico (topici o sistemici; ad es., dimetilfumarato).

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato dalle esterasi prima di raggiungere la circolazione sistemica e un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Non sono stati identificati potenziali rischi di interazioni farmacologiche dagli studi *in vitro* dell'inibizione e dell'induzione del CYP, da uno studio delle p-glicoproteine o dagli studi del legame con le proteine del dimetilfumarato e del monometilfumarato (un metabolita primario del tegomil fumarato e del dimetilfumarato).

Effetti di altre sostanze su dimetilfumarato

Medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con sclerosi multipla, quali l'interferone beta-1a somministrato per via intramuscolare e il glatiramer acetato, sono stati testati clinicamente per le interazioni potenziali con il dimetilfumarato e non hanno modificato il profilo farmacocinetico del dimetilfumarato.

Le evidenze derivate da studi condotti in volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. In due studi condotti su volontari sani, la somministrazione di 325 mg (o equivalente) di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico, 30 minuti prima del dimetilfumarato, con assunzione rispettivamente nel corso di 4 giorni e nel corso di 4 settimane, non ha modificato il profilo farmacocinetico del dimetilfumarato. I potenziali rischi associati alla terapia con acido acetilsalicilico devono essere considerati prima della co-somministrazione con tegomil fumarato nei pazienti con SM recidivante-remittente. L'uso

continuativo a lungo termine (> 4 settimane) dell'acido acetilsalicilico non è stato studiato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La terapia concomitante con medicinali nefrotossici (come aminoglicosidi, diuretici, antinfiammatori non steroidei o litio) può aumentare potenziali reazioni avverse renali (ad es. proteinuria, vedere paragrafo 4.8) nei pazienti trattati con tegomil fumarato (vedere paragrafo 4.4 Esami del sangue/analisi di laboratorio).

Il consumo di quantità moderate di alcol non ha modificato l'esposizione a dimetilfumarato e non è stato associato ad un aumento delle reazioni avverse. Il consumo di elevate quantità di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume) deve essere evitato entro un'ora dall'assunzione di dimetilfumarato, in quanto l'alcol può provocare un aumento della frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali.

Effetti di dimetilfumarato su altre sostanze

Sebbene non siano stati eseguiti con il tegomil fumarato, gli studi *in vitro* dell'induzione del CYP non hanno dimostrato un'interazione tra il dimetilfumarato e i contraccettivi orali. In uno studio *in vivo*, la somministrazione concomitante di dimetilfumarato e di un contraccettivo orale combinato (norgestimato ed etinilestradiolo) non ha determinato variazioni rilevanti nell'esposizione al contraccettivo orale. Studi d'interazione con contraccettivi orali contenenti altri progestinici non sono stati effettuati, tuttavia, non è atteso un effetto del tegomil fumarato sulla loro esposizione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione con dimetilfumarato solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso del tegomil fumarato nelle donne in gravidanza. È disponibile un moderato numero di dati in donne in gravidanza per un'altra sostanza, il dimetilfumarato (tra 300 e 1.000 esiti da donne in gravidanza), basati su un registro delle gravidanze e su segnalazioni spontanee post-marketing. Nel registro delle gravidanze per il dimetilfumarato sono stati documentati 289 esiti da donne in gravidanza raccolti prospetticamente, in pazienti con SM esposte al dimetilfumarato. La durata mediana dell'esposizione al dimetilfumarato era di 4,6 settimane gestazionali, con esposizione limitata dopo la sesta settimana gestazionale (44 esiti da donne in gravidanza). L'esposizione al dimetilfumarato così precocemente durante la gravidanza non indica malformazioni o tossicità fetale/neonatale rispetto alla popolazione generale. Il rischio di esposizione più lunga al dimetilfumarato, o dell'esposizione in fasi successive della gravidanza, non è noto.

Gli studi sugli animali con dimetilfumarato hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso del tegomil fumarato durante la gravidanza. Il tegomil fumarato deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se il tegomil fumarato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con il tegomil fumarato tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti del tegomil fumarato sulla fertilità umana. I dati forniti dagli studi preclinici con un'altra sostanza, il dimetilfumarato, non suggeriscono un aumento del rischio di riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tegomil fumarato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Dopo la somministrazione orale, il tegomil fumarato e il dimetilfumarato vengono rapidamente metabolizzati in monometilfumarato prima che raggiungano la circolazione sistemica. Le reazioni avverse sono simili una volta metabolizzati.

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono il rossore (flushing) (35%) e gli eventi gastrointestinali (cioè diarrea [14%], nausea [12%], dolore addominale [10%], dolore addominale superiore [10%]). Rossore ed eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e nei pazienti soggetti a rossore ed eventi gastrointestinali, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con dimetilfumarato. Le reazioni avverse segnalate più comunemente che hanno condotto ad interruzione della terapia (incidenza >1%) in pazienti trattati con dimetilfumarato sono state il rossore (3%) e gli eventi gastrointestinali (4%).

Negli studi clinici controllati con placebo e non controllati, 2.513 pazienti in totale hanno ricevuto dimetilfumarato per periodi fino a 12 anni con un'esposizione complessiva equivalente a 11.318 anni-persona. Un totale di 1.169 pazienti ha ricevuto per almeno 5 anni la terapia con dimetilfumarato e 426 pazienti hanno ricevuto per almeno 10 anni la terapia con dimetilfumarato. L'esperienza negli studi clinici non controllati è coerente con l'esperienza negli studi clinici controllati con placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella di seguito sono riportate le reazioni avverse emerse dagli studi clinici, dagli studi di sicurezza post-autorizzazione e dalle segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella rispettiva classificazione per sistemi e organi. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite	Comune
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)	Non nota
	Herpes zoster	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia	Comune
	Leucopenia	Comune
	Trombocitopenia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune

	Anafilassi	Non nota
	Dispnea	Non nota
	Ipossia	Non nota
	Ipotensione	Non nota
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di bruciore	Comune
Patologie vascolari	Rossore (flushing)	Molto comune
	Vampata di calore	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinorrea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale superiore	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dispepsia	Comune
	Gastrite	Comune
	Patologia gastrointestinale	Comune
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune
	Danno epatico da farmaci	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Eritema	Comune
	Alopecia	Comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Comune
Esami diagnostici	Chetoni nelle urine	Molto comune
	Albumina urinaria presente	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rossore

Negli studi controllati con placebo, l'incidenza del rossore (flushing) (34% rispetto al 4%) e delle vampate di calore (7% rispetto al 2%) è risultata aumentata nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con il placebo, rispettivamente. Il flushing è in genere descritto come rossore o vampate di calore, ma può includere altri eventi (ad es. calore, arrossamento, prurito e sensazione di bruciore). Gli eventi di flushing tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che li manifestano, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con dimetilfumarato. La maggior parte dei pazienti con rossore ha avuto eventi di grado lieve o moderato. Complessivamente, il 3% dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha interrotto il trattamento a causa di rossore. L'incidenza di rossore grave, che può essere caratterizzato da eritema generalizzato, eruzione cutanea e/o prurito, è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Eventi gastrointestinali

L'incidenza degli eventi gastrointestinali (ad es. diarrea [14% rispetto al 10%], nausea [12% rispetto al 9%], dolore addominale superiore [10% rispetto al 6%], dolore addominale [9% rispetto al 4%], vomito [8% rispetto al 5%] e dispepsia [5% rispetto al 3%]) è risultata aumentata nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo, rispettivamente. Le reazioni avverse gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei

pazienti che manifestano eventi gastrointestinali, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con dimetilfumarato. Nella maggior parte dei pazienti che hanno manifestato eventi gastrointestinali, questi sono stati di grado lieve o moderato. Il quattro per cento (4%) dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha interrotto la terapia a causa di eventi gastrointestinali. L'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali gravi, comprese gastroenterite e gastrite, è stata osservata nell'1% dei pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità epatica

Sulla base dei dati derivati da studi controllati con placebo, nella maggior parte dei pazienti in cui si sono verificati aumenti delle transaminasi epatiche, queste erano <3 volte il limite superiore di normalità (ULN). La maggiore incidenza degli incrementi delle transaminasi epatiche nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto al placebo è stata osservata soprattutto durante i primi 6 mesi di terapia. Incrementi dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi (AST) ≥ 3 volte l'ULN sono stati osservati rispettivamente nel 5% e nel 2% dei pazienti trattati con placebo e nel 6% e nel 2% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. Le interruzioni della terapia dovute a transaminasi epatiche elevate sono state <1% e simili nei pazienti trattati con dimetilfumarato o placebo. Incrementi delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN con incrementi concomitanti della bilirubina totale >2 volte l'ULN non sono stati osservati negli studi controllati con placebo.

Un aumento degli enzimi epatici e casi di danno epatico da farmaci (incrementi delle transaminasi ≥ 3 volte l'ULN con incrementi concomitanti della bilirubina totale >2 volte l'ULN) sono stati riportati nell'esperienza post-marketing dopo la somministrazione di dimetilfumarato; tali reazioni si sono risolte con l'interruzione del trattamento.

Linfopenia

Negli studi controllati con placebo, nella maggior parte dei pazienti (>98%) i valori linfocitari erano normali prima di iniziare la terapia. Una volta iniziato il trattamento con dimetilfumarato, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. In media, le conte linfocitarie sono diminuite del 30% circa rispetto al valore basale. Le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste entro i limiti normali. Conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/L$ sono state osservate in <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 6% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. Una conta linfocitaria $<0,2 \times 10^9/L$ è stata osservata in 1 paziente trattato con dimetilfumarato e in nessun paziente trattato con placebo.

In studi clinici (sia con controllo sia senza), il 41% dei pazienti trattati con dimetilfumarato presentava linfopenia (definita in questi studi come conte $<0,91 \times 10^9/L$). Nel 28% dei pazienti si è osservata linfopenia lieve (conte $\geq 0,8 \times 10^9/L$ e $<0,91 \times 10^9/L$), nell'11% dei pazienti linfopenia moderata (conte $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$) che persisteva per almeno sei mesi e nel 2% dei pazienti è stata osservata linfopenia severa (conte $<0,5 \times 10^9/L$) che persisteva per almeno sei mesi. Nel gruppo con linfopenia severa, la maggioranza delle conte linfocitarie rimaneva $<0,5 \times 10^9/L$ con la terapia continuata.

In aggiunta, in uno studio post-marketing prospettico non controllato, alla settimana 48 di trattamento con dimetilfumarato (n = 185), le cellule T CD4+ risultavano diminuite in maniera moderata (conte da $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $<0,4 \times 10^9/L$) o severa ($<0,2 \times 10^9/L$) rispettivamente nel 37% o 6% massimo dei pazienti. Le cellule T CD8+, invece, si sono ridotte con maggiore frequenza, con conte $<0,2 \times 10^9/L$ nel 59% massimo dei pazienti e conte $<0,1 \times 10^9/L$ nel 25% massimo dei pazienti. Negli studi clinici controllati e non controllati, i pazienti che hanno interrotto la terapia con dimetilfumarato con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN) sono stati monitorati per il recupero della conta linfocitaria all'LLN (vedere paragrafo 5.1).

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Sono stati riportati casi di infezioni da virus di John Cunningham (JCV) che avevano causato leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.4). La PML può essere fatale o provocare disabilità severa. In una sperimentazione clinica, un paziente che

assumeva dimetilfumarato ha sviluppato la PML nel quadro di una linfopenia severa prolungata (conte linfocitarie prevalentemente $<0,5 \times 10^9/L$ per 3,5 anni) con un esito fatale. Nel contesto post-marketing, la PML si è verificata in presenza di linfopenia lieve e moderata (da $>0,5 \times 10^9/L$ a $<LLN$, definita dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale).

In diversi casi di PML con determinazione delle conte dei sottotipi di cellule T al momento della diagnosi di PML, è emerso che le conte di cellule T CD8+ erano diminuite fino a $<0,1 \times 10^9/L$, mentre le conte di cellule T CD4+ si erano ridotte in misura variabile (da $<0,05$ a $0,5 \times 10^9/L$) ed erano correlate soprattutto con la severità globale della linfopenia ($<0,5 \times 10^9/L$ a $<LLN$). Conseguentemente, il rapporto CD4+/CD8+ era aumentato in questi pazienti.

La linfopenia prolungata da moderata a severa sembra aumentare il rischio di PML con dimetilfumarato; tuttavia, la PML si è verificata anche in pazienti con linfopenia lieve. Inoltre, la maggioranza dei casi di PML nel contesto post-marketing si è verificata in pazienti di età >50 anni.

Infezioni da herpes zoster

Con l'uso di dimetilfumarato sono stati segnalati casi di infezione da herpes zoster. In uno studio di estensione a lungo termine in corso, in cui 1.736 pazienti con SM vengono trattati con dimetilfumarato, circa il 5% dei soggetti ha manifestato uno o più eventi di infezione da herpes zoster, il 42% dei quali era lieve, il 55% moderato e il 3% severo. Il tempo all'insorgenza dalla prima dose di dimetilfumarato variava da circa 3 mesi a 10 anni. Quattro pazienti hanno manifestato eventi gravi, che si sono tutti risolti. La maggioranza dei soggetti, inclusi coloro che hanno manifestato una grave infezione da herpes zoster, presentava conte linfocitarie superiori al limite inferiore di normalità. Nella maggioranza dei soggetti con concomitanti conte linfocitarie inferiori all'LLN, la linfopenia è stata classificata come moderata o severa. Nel contesto post-marketing, la maggioranza dei casi di infezione da herpes zoster non è stata grave e si è risolta con il trattamento. Sono disponibili dati limitati sulla conta linfocitaria assoluta (absolute lymphocyte count, ALC) in pazienti con infezione da herpes zoster nel contesto post-marketing. Tuttavia, quando i dati sono stati riportati, la maggior parte dei pazienti manifestava linfopenia moderata (da $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $<0,8 \times 10^9/L$) o severa (da $<0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$) (vedere paragrafo 4.4).

Anormalità di laboratorio

Negli studi clinici controllati con placebo, la misurazione dei chetoni nelle urine (1+ o superiore) è risultata superiore nei pazienti trattati con dimetilfumarato (45%) rispetto al placebo (10%). Non sono state osservate conseguenze impreviste negli studi clinici.

I livelli di 1,25-diidrossivitamina D sono diminuiti nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo (diminuzione della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 25% rispetto al 15%, rispettivamente) e i livelli di paratormone (PTH) sono saliti nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con il placebo (aumento della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 29% rispetto al 15%, rispettivamente). I valori medi per entrambi i parametri sono rimasti entro il range normale.

Durante i primi 2 mesi di terapia è stato osservato un aumento transitorio delle conte medie degli eosinofili.

Popolazione pediatrica

In uno studio in aperto, randomizzato, con controllo attivo, della durata di 96 settimane, pazienti pediatriche affetti da SM-RR (n = 7 di età compresa tra 10 e meno di 13 anni e n = 71 di età compresa tra 13 e meno di 18 anni) sono stati trattati con 120 mg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da 240 mg due volte al giorno per il restante periodo di trattamento. Il profilo di sicurezza dei pazienti pediatriche è apparso simile a quello precedentemente osservato nei pazienti adulti.

Il disegno dello studio clinico pediatrico era diverso da quello degli studi clinici controllati con placebo condotti negli adulti. Pertanto, non è possibile escludere che il disegno dello studio clinico abbia contribuito alle differenze numeriche osservate nelle reazioni avverse tra la popolazione pediatrica e quella adulta.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati più frequentemente ($\geq 10\%$) nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta:

- La cefalea è stata segnalata nel 28% dei pazienti trattati con dimetilfumarato, rispetto al 36% dei pazienti trattati con interferone beta-1a.
- Le patologie gastrointestinali sono state segnalate nel 74% dei pazienti trattati con dimetilfumarato, rispetto al 31% dei pazienti trattati con interferone beta-1a. Tra queste, il dolore addominale e il vomito sono stati i più frequenti eventi segnalati con dimetilfumarato.
- Le patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche sono state segnalate nel 32% dei pazienti trattati con dimetilfumarato, rispetto all'11% dei pazienti trattati con interferone beta-1a. Tra queste, il dolore orofaringeo e la tosse sono stati i più frequenti eventi segnalati con dimetilfumarato.
- La dismenorrea è stata segnalata nel 17% delle pazienti trattate con dimetilfumarato, rispetto al 7% delle pazienti trattate con interferone beta-1a.

In un piccolo studio in aperto non controllato, della durata di 24 settimane, condotto su pazienti pediatriche affette da SM-RR di età compresa tra 13 e 17 anni (120 mg due volte al giorno per 7 giorni seguiti da 240 mg due volte al giorno per il restante periodo di trattamento; popolazione di sicurezza, n=22), seguito da uno studio di estensione di 96 settimane (240 mg due volte al giorno; popolazione di sicurezza, n=20), il profilo di sicurezza è apparso simile a quello osservato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei casi di sovradosaggio segnalati, i sintomi descritti erano coerenti con il profilo di reazioni avverse noto del prodotto. Non esistono interventi terapeutici noti per aumentare l'eliminazione di dimetilfumarato né esistono antidoti noti. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un trattamento sintomatico di supporto come clinicamente indicato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX10

Meccanismo d'azione

Il meccanismo con cui il tegomil fumarato esercita gli effetti terapeutici nella sclerosi multipla non è pienamente compreso. Il tegomil fumarato agisce tramite il principale metabolita attivo, il monometilfumarato. Gli studi preclinici indicano che le risposte farmacodinamiche del monometilfumarato risultano principalmente mediate attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato (Nrf2). È stato dimostrato che nei pazienti il dimetilfumarato provoca la sovraregolazione (up-regulation) dei geni antiossidanti dipendenti da Nrf2 (ad es. NAD(P)H deidrogenasi, chinone 1; [NQO1]).

Effetti farmacodinamici

Effetti sul sistema immunitario

Negli studi preclinici e clinici, il dimetilfumarato ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie e immunomodulanti. Il dimetilfumarato e il monometilfumarato (il principale metabolita del dimetilfumarato e del tegomil fumarato) hanno ridotto significativamente l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori nei modelli preclinici. Negli studi clinici condotti su pazienti affetti da psoriasi, il dimetilfumarato ha influito sui fenotipi linfocitari tramite una sottoregolazione (down-regulation) dei profili delle citochine pro-infiammatorie (TH1, TH17), e ha favorito la produzione delle citochine anti-infiammatorie (TH2). Il dimetilfumarato ha dimostrato un'attività terapeutica in molteplici modelli di lesione infiammatoria e neuroinfiammatoria. Negli studi di fase 3 nei pazienti con SM (DEFINE, CONFIRM ed ENDORSE), durante il trattamento con il dimetilfumarato, la conta linfocitaria media è diminuita in media del 30% circa rispetto al valore basale nel corso del primo anno, con una successiva fase di stabilizzazione. In questi studi, i pazienti che hanno interrotto la terapia con il dimetilfumarato con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN, 910 cellule/mm³) sono stati monitorati per il recupero delle conte linfocitarie al LLN.

La Figura 1 mostra la proporzione di pazienti senza linfopenia severa prolungata con raggiungimento stimato del LLN sulla base del metodo di Kaplan-Meier. Il basale di recupero (recovery baseline, RBL) è stato definito come l'ultima ALC in corso di trattamento prima dell'interruzione della terapia con dimetilfumarato. La proporzione stimata di pazienti con recupero all'LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/L$) alla Settimana 12 e alla Settimana 24, in seguito a linfopenia lieve, moderata o severa all'RBL, è riportata nella Tabella 1, nella Tabella 2 e nella Tabella 3 con intervalli di confidenza (IC) puntuali al 95%. L'errore standard dello stimatore di Kaplan-Meier della funzione di sopravvivenza è calcolato mediante la formula di Greenwood.

Figura 1: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con recupero all'LLN di ≥ 910 cellule/mm³ dal basale di recupero (RBL)

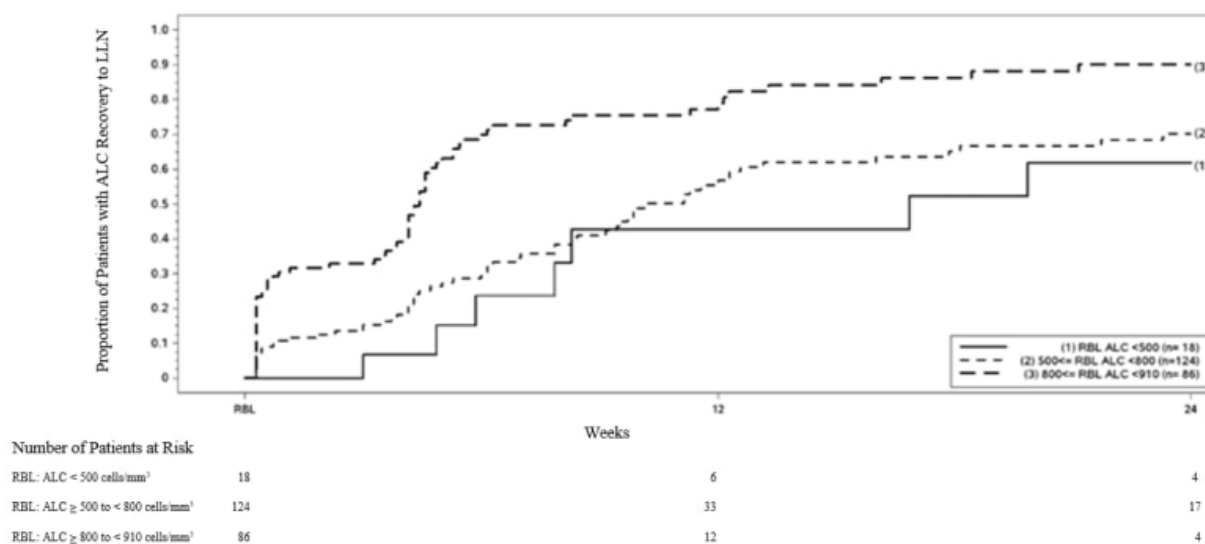


Tabella 1: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia lieve al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia lieve ^a a rischio	Basale N=86	Settimana 12 N=12	Settimana 24 N=4
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pazienti con ALC <910 e ≥ 800 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Tabella 2: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia moderata al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia moderata ^a a rischio	Basale N=124	Settimana 12 N=33	Settimana 24 N=17
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pazienti con ALC <800 e ≥ 500 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Tabella 3: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia severa al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia severa ^a a rischio	Basale N=18	Settimana 12 N=6	Settimana 24 N=4
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pazienti con ALC <500 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Efficacia e sicurezza clinica

Dopo la somministrazione orale, il tegomil fumarato e il dimetilfumarato vengono rapidamente metabolizzati dalle esterasi, prima che raggiungano la circolazione sistemica, nello stesso metabolita attivo, il monometilfumarato. È stata dimostrata la comparabilità farmacocinetica del tegomil fumarato rispetto al dimetilfumarato attraverso l'analisi dell'esposizione al monometilfumarato (vedere paragrafo 5.2), pertanto si prevede che i profili di efficacia siano simili. Inoltre, la natura, il modello e la frequenza degli eventi avversi segnalati in entrambi gli studi cardine di bioequivalenza sono stati simili per il tegomil fumarato e il dimetilfumarato.

Studi clinici con dimetilfumarato

Sono stati condotti due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 2 anni, DEFINE con 1.234 pazienti e CONFIRM con 1.417 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR). In questi studi non sono stati inclusi pazienti con forme progressive di sclerosi multipla.

L'efficacia (vedere tabella 4) e la sicurezza sono state dimostrate in pazienti con punteggi della scala EDSS (expanded disability status scale, scala espansa dello stato di disabilità) compresi tra 0 e 5 incluso, che avevano avuto almeno 1 recidiva durante l'anno precedente la randomizzazione o, nelle 6 settimane precedenti la randomizzazione avevano una risonanza magnetica per immagini (RM) dell'encefalo che dimostrasse almeno una lesione captante gadolinio (Gd⁺). Nello studio CONFIRM è stato incluso un braccio di confronto a singolo cieco (rater-blinded, cioè il medico/lo sperimentatore che valutava la risposta al trattamento nello studio era in condizioni di cecità) di trattamento con il comparatore di riferimento glatiramer acetato.

Nello studio DEFINE, i pazienti presentavano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 39 anni, durata della malattia 7,0 anni, punteggio EDSS 2,0. Inoltre, il 16% dei pazienti aveva un punteggio EDSS $\geq 3,5$, il 28% aveva avuto ≥ 2 recidive nell'anno precedente e il 42% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la SM. Nella coorte RM, il 36% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd⁺) al basale (numero medio di lesioni Gd⁺ 1,4).

Nello studio CONFIRM, i pazienti presentavano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 37 anni, durata della malattia 6,0 anni, punteggio EDSS 2,5. Inoltre, il 17% dei pazienti aveva un punteggio EDSS >3,5, il 32% aveva avuto ≥ 2 recidive nell'anno precedente e il 30% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la SM. Nella coorte RM, il 45% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 2,4).

Rispetto al placebo, i pazienti trattati con il dimetilfumarato hanno avuto una riduzione clinicamente rilevante e statisticamente significativa in termini di: proporzione di pazienti con recidiva a 2 anni, endpoint primario dello studio DEFINE; tasso annualizzato di ricaduta (annualised relapse rate, ARR) a 2 anni, endpoint primario dello studio CONFIRM.

L'ARR per glatiramer acetato e placebo è stato rispettivamente di 0,286 e 0,401 nello studio CONFIRM, corrispondente a una riduzione del 29% ($p=0,013$), che è coerente con le informazioni sulla prescrizione approvate.

Tabella 4: Endpoint clinici e di RM per gli studi DEFINE e CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Placebo	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Glatiramer acetato
Endpoint clinici^a					
N. pazienti	408	410	363	359	350
Tasso annualizzato di recidiva	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rapporto di tasso (IC 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporzione di pazienti con recidiva	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Rapporto di rischio (IC 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Rapporto di rischio (IC 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Rapporto di rischio (IC 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endpoint di risonanza magnetica (RM)^b					
N. pazienti	165	152	144	147	161
Numero medio (mediano) di lesioni nuove o recentemente ingranditesi in T2 nel corso di 2 anni	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Rapporto medio delle lesioni (IC 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numero medio (mediano) di lesioni captanti Gadolinio (Gd) a 2 anni	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (IC 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numero medio (mediano) di nuove lesioni ipointense in T1 nel corso di 2 anni	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**

Rapporto medio delle lesioni (IC 95%)	0,28 (0,20, 0,39)	0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)
--	----------------------	----------------------	----------------------

^aTutte le analisi degli endpoint clinici erano secondo intenzione di trattamento (ITT, intent-to-treat);

^bL'analisi RM ha utilizzato la coorte RM

*Valore P <0,05; **Valore P <0,01; ***Valore P <0,0001; #non statisticamente significativo

Uno studio di estensione in aperto, non controllato, della durata di 8 anni (ENDORSE) ha arruolato 1.736 pazienti con SM-RR eleggibili dagli studi cardine (DEFINE e CONFIRM). L'obiettivo primario dello studio era valutare la sicurezza a lungo termine del dimetilfumarato nei pazienti affetti da SM-RR. Dei 1.736 pazienti, circa metà (909, 52%) è stata trattata per 6 anni o più. 501 pazienti sono stati trattati continuativamente con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno in tutti e 3 gli studi, mentre 249 pazienti precedentemente trattati con il placebo negli studi DEFINE e CONFIRM hanno ricevuto il trattamento alla dose di 240 mg due volte al giorno nello studio ENDORSE. I pazienti che hanno ricevuto il trattamento due volte al giorno continuativamente sono stati trattati per un massimo di 12 anni.

Durante lo studio ENDORSE, più di metà di tutti i pazienti trattati con il dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno non ha avuto una recidiva. Per i pazienti trattati continuativamente due volte al giorno in tutti i 3 studi, l'ARR aggiustato era 0,187 (IC 95%: 0,156, 0,224) negli studi DEFINE e CONFIRM e 0,141 (IC 95%: 0,119, 0,167) nello studio ENDORSE. Per i pazienti precedentemente trattati con placebo, l'ARR aggiustato è diminuito da 0,330 (IC 95%: 0,266, 0,408) negli studi DEFINE e CONFIRM a 0,149 (IC 95%: 0,116, 0,190) nello studio ENDORSE.

Nello studio ENDORSE, la maggioranza dei pazienti (>75%) non aveva progressione della disabilità confermata (misurata come progressione sostenuta della disabilità a 6 mesi). I risultati combinati dei tre studi hanno dimostrato che i pazienti trattati con dimetilfumarato avevano tassi bassi e coerenti di progressione della disabilità confermata, con un lieve aumento dei punteggi medi della scala EDSS nello studio ENDORSE. Le valutazioni alla RM (fino al 6° anno, comprensive di 752 pazienti che erano stati precedentemente inclusi nella coorte RM degli studi DEFINE e CONFIRM), hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti (circa il 90%) non presentava lesioni captanti gadolinio (Gd+). Nel corso dei 6 anni, il numero medio aggiustato annuale di lesioni nuove o recentemente ingranditesi in T2 e di nuove lesioni in T1 è rimasto basso.

Efficacia nei pazienti con alta attività di malattia:

Negli studi DEFINE e CONFIRM, un effetto coerente del trattamento sulle recidive è stato osservato in un sottogruppo di pazienti con alta attività di malattia, mentre non è stato stabilito chiaramente l'effetto sul tempo alla progressione sostenuta della disabilità a 3 mesi. In virtù del disegno degli studi, l'alta attività di malattia era definita nel modo seguente:

- Pazienti con 2 o più recidive in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio (Gd+) alla risonanza magnetica (RM) dell'encefalo (n = 42 nello studio DEFINE; n = 51 nello studio CONFIRM) o,
- Pazienti che non hanno risposto ad un ciclo completo e adeguato (almeno un anno di trattamento) di beta-interferone, avendo avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente in corso di terapia e almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) del cranio o almeno una (1) lesione captante gadolinio (Gd+), o pazienti con un tasso di recidiva invariato o maggiore nell'anno precedente rispetto ai 2 anni precedenti (n = 177 nello studio DEFINE; n = 141 nello studio CONFIRM).

Popolazione pediatrica

L'efficacia del tegomil fumarato nei pazienti pediatrici non è stata stabilita. Tuttavia, poiché la bioequivalenza del tegomil fumarato e del dimetilfumarato è stata dimostrata negli adulti, si prevede, sulla base di questi risultati, che dosi equimolari del tegomil fumarato daranno luogo a livelli di esposizione al monometilfumarato simili nei soggetti adolescenti con SM-RR di età compresa tra 13 e 17 anni, come osservato in questa popolazione con il dimetilfumarato.

La sicurezza e l'efficacia del dimetilfumarato nella SM-RR pediatrica sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto, con controllo attivo (interferone beta-1a), a gruppi paralleli, in pazienti affetti da SM-RR di età compresa tra 10 e meno di 18 anni. Centocinquanta pazienti sono stati randomizzati al dimetilfumarato (240 mg per via orale due volte al giorno) o a interferone beta-1a (30 mcg per via intramuscolare una volta alla settimana) per 96 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti senza lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale nuove o recentemente ingranditesi alla Settimana 96. L'endpoint secondario principale era il numero di lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale nuove o recentemente ingranditesi alla Settimana 96. Sono state presentate statistiche descrittive in quanto non era stata pianificata in anticipo alcuna ipotesi confermativa per l'endpoint primario.

La percentuale di pazienti nella popolazione ITT (intenzione al trattamento) senza lesioni iperintense in T2 alla RM nuove o recentemente ingranditesi alla Settimana 96, rispetto al basale, è stata pari al 12,8% per il gruppo trattato con il dimetilfumarato, rispetto al 2,8% nel gruppo trattato con interferone beta-1a. Il numero medio di lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi alla Settimana 96 rispetto al basale, aggiustato per numero di lesioni in T2 al basale e per l'età (popolazione ITT esclusi i pazienti senza misurazioni di RM) è stato pari a 12,4 per il dimetilfumarato e a 32,6 per interferone beta-1a.

La probabilità di recidiva clinica è stata del 34% nel gruppo trattato con il dimetilfumarato e del 48% nel gruppo trattato con interferone beta-1a, al termine del periodo di studio in aperto di 96 settimane.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici (da 13 a meno di 18 anni di età) trattati con il dimetilfumarato era coerente dal punto di vista qualitativo con quello precedentemente osservato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi clinici con tegomil fumarato

Il programma di sviluppo clinico con tegomil fumarato capsule rigide comprende quattro studi di farmacocinetica su soggetti adulti sani.

Lo studio iniziale ha consentito la caratterizzazione di un range di dosi di tegomil fumarato sicuro, la descrizione del metabolismo nell'uomo e la selezione di una formulazione farmaceutica finale per i successivi studi cardine di bioequivalenza.

I tre studi cardine di bioequivalenza sono stati condotti in diverse tipologie di condizioni alimentari. Tutti e tre gli studi avevano un disegno simile e sono stati condotti su popolazioni di studio simili, composte da soggetti sani di entrambi i sessi.

Somministrato per via orale, il tegomil fumarato subisce una rapida idrolisi presistemica mediata dalle esterasi e viene convertito in monometilfumarato, il suo metabolita attivo principale, e nei metaboliti inattivi. Il tegomil fumarato non è quantificabile nel plasma a seguito di somministrazione orale. Pertanto, tutte le valutazioni di bioequivalenza con il tegomil fumarato sono state eseguite con concentrazioni plasmatiche di monometilfumarato.

La valutazione farmacocinetica ha valutato l'esposizione al monometilfumarato dopo la somministrazione orale di 348 mg di tegomil fumarato e 240 mg di dimetilfumarato. Sono stati condotti studi di bioequivalenza con il tegomil fumarato in condizioni di digiuno, in condizioni di basso contenuto di grassi e calorie (equivalenti all'assunzione di un pasto leggero o di uno spuntino) e in condizioni di alto contenuto di grassi e calorie. Si prevede che il tegomil fumarato fornisca un profilo di efficacia e sicurezza complessivo simile a quello del dimetilfumarato.

Assorbimento

Poiché le capsule rigide gastroresistenti del tegomil fumarato contengono mini compresse, che sono protette da un rivestimento enterico, l'assorbimento non inizia fino a quando queste non lasciano lo stomaco (in genere in meno di 1 ora). La T_{max} mediana del monometilfumarato in seguito alla somministrazione del tegomil fumarato capsule rigide è di 2,0 ore (intervallo da 0,75 a 5,0 ore) quando il tegomil fumarato viene somministrato a digiuno e di 4,67 ore (intervallo da 0,67 a 9,0 ore) quando il tegomil fumarato viene somministrato a stomaco pieno. A seguito di una dose singola di 348 mg somministrata a digiuno o a stomaco pieno, la concentrazione media di picco del monometilfumarato (C_{max}) è stata, rispettivamente, di 2.846,12 ng/mL e 1.443,49 ng/mL. L'entità totale dell'esposizione al monometilfumarato (vale a dire AUC_{0-inf}) in condizioni di digiuno o a stomaco pieno è stata di 3.693,05 ng/ml*h e 3.086,56 ng/ml*h nei soggetti sani. Complessivamente, la C_{max} e l' AUC del monometilfumarato sono aumentate approssimativamente in modo proporzionale alla dose nel range di dosi studiato (dosi singole di tegomil fumarato compresse tra 174,2 mg e 348,4 mg).

Il tegomil fumarato deve essere assunto con il cibo in virtù della migliore tollerabilità relativamente al rossore o agli eventi avversi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione del monometilfumarato dopo la somministrazione orale di dimetilfumarato 240 mg varia tra 60 L e 90 L. Il legame del monometilfumarato alle proteine plasmatiche umane è stato inferiore al 25% e non dipende dalla concentrazione.

Biotrasformazione

Negli esseri umani, il tegomil fumarato viene ampiamente metabolizzato dalle esterasi, che sono ubiquitarie nell'apparato gastrointestinale, nel sangue e nei tessuti, prima di raggiungere la circolazione sistemica. Il metabolismo del tegomil fumarato da parte delle esterasi produce monometilfumarato, il metabolita attivo, e tetraetilenglicole come principale metabolita inattivo. L'esposizione media al tetraetilenglicole (TTEG; come misurato dall' AUC_{0-t}) supera modestamente l'esposizione media al monometilfumarato di circa il 22%. Negli esseri umani, l'estere monometilfumaril-tetraetilenglicole dell'acido fumarico (FA-TTEG-MMF) e il fumaril tetraetilenglicole (FA-TTEG) sono stati identificati come metaboliti minori transitori nel plasma nel range ng/mL. I dati *in vitro* ottenuti utilizzando frazioni S9 di fegato umano suggeriscono un rapido metabolismo rispettivamente in acido fumarico, tetraetilenglicole e monometilfumarato.

Un ulteriore metabolismo del monometilfumarato avviene attraverso le esterasi e successivamente attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA), senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). L'acido fumarico, l'acido citrico e il glucosio sono i metaboliti risultanti del monometilfumarato nel plasma.

Eliminazione

Il monometilfumarato viene eliminato principalmente come anidride carbonica nell'aria espirata e nelle urine se ne riscontrano solo tracce. L'emivita terminale del monometilfumarato è breve (circa 1 ora) e nessuna quantità di monometilfumarato circolante è presente a 24 ore nella maggior parte dei soggetti.

Non è previsto l'accumulo del farmaco progenitore o del monometilfumarato con dosi multiple di tegomil fumarato al regime terapeutico.

Il tetraetilenglicole (TTEG) viene eliminato dal plasma con un'emivita terminale media $\pm$ DS di $1,18 \pm 0,12$ ore. Il tetraetilenglicole viene eliminato principalmente attraverso l'urina.

Linearità

L'esposizione al monometilfumarato aumenta in un modo approssimativamente proporzionale alla dose con dosi singole di tegomil fumarato nel range di dosi studiato compreso tra 174,2 mg e 348,4 mg, corrispondente a un range di dosi di dimetilfumarato compreso tra 120 mg e 240 mg.

La linearità della dose con le formulazioni orali di dimetilfumarato ha dimostrato che l'esposizione al monometilfumarato associata aumenta in un modo approssimativamente proporzionale alla dose con dosi singole e multiple nel range di dosi studiato compreso tra 49 mg e 980 mg.

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

In base ai risultati dell'analisi della varianza (ANOVA), il peso corporeo è la principale covariata di esposizione al monometilfumarato (secondo la C_{max} e l'AUC) nei soggetti con SM-RR, ma non ha influito sulle misurazioni della sicurezza e dell'efficacia valutate negli studi clinici.

Il sesso e l'età non hanno avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del monometilfumarato. La farmacocinetica nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni non è stata studiata.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del monometilfumarato dopo la somministrazione del tegomil fumarato non è stato studiato. Il profilo farmacocinetico di dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno è stato valutato in un piccolo studio in aperto, non controllato, in pazienti con SM-RR di età compresa tra 13 e 17 anni ($n = 21$). La farmacocinetica del dimetilfumarato in questi pazienti adolescenti è risultata coerente con quella precedentemente osservata nei pazienti adulti (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/L; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/L, che corrisponde a un'AUC giornaliera complessiva di 7,24 h.mg/L).

Poiché la bioequivalenza del tegomil fumarato e del dimetilfumarato è stata dimostrata negli adulti, si prevede, sulla base di questi risultati, che dosi equimolari del tegomil fumarato daranno luogo a livelli di esposizione al monometilfumarato simili nei soggetti adolescenti con SM-RR di età compresa tra 13 e 17 anni, come osservato in questa popolazione con il dimetilfumarato.

Compromissione renale

Non è stata effettuata alcuna valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Poiché il tegomil fumarato e il monometilfumarato vengono metabolizzati dalle esterasi, senza il coinvolgimento del sistema del CYP450, non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione epatica (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenesi

Non sono stati effettuati studi di genotossicità con il tegomil fumarato.

Il dimetilfumarato e il monometilfumarato sono risultati negativi in una batteria di test *in vitro* (test di Ames, test delle aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi). Il dimetilfumarato è risultato negativo nel test del micronucleo nei ratti *in vivo*.

Il metabolita umano FA-TTEG-MMF è risultato negativo nel test di Ames e nel test combinato del micronucleo e della cometa *in vivo* nel ratto.

I dati pubblicati sul metabolita umano TTEG sono stati considerati negativi in una serie di studi *in vitro* di mutagenicità e citogenetica. Inoltre, due test del micronucleo nei topi (i.p.) e nei ratti (p.o.), rispettivamente, hanno mostrato risultati negativi fino a 5 g/kg.

Carcinogenesi

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con il tegomil fumarato.

Gli studi di carcinogenicità del dimetilfumarato sono stati condotti per un massimo di 2 anni nei topi e nei ratti. Il dimetilfumarato è stato somministrato per via orale a dosi di 25, 75, 200 e 400 mg/kg/die ai topi e a dosi di 25, 50, 100 e 150 mg/kg/die ai ratti.

Nei topi, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 75 mg/kg/die, un'esposizione equivalente (AUC) alla dose umana raccomandata. Nei ratti, l'incidenza di carcinoma tubulare renale e adenoma testicolare a cellule di Leydig è risultata aumentata alla dose di 100 mg/kg/die, un'esposizione circa 2 volte superiore alla dose umana raccomandata. Non è nota la rilevanza di questi risultati per gli esseri umani.

L'incidenza di papilloma e carcinoma a cellule squamose nella parte non ghiandolare dello stomaco (prestomaco) è risultata aumentata ad un'esposizione equivalente alla dose umana raccomandata nei topi e ad un'esposizione al di sotto della dose umana raccomandata nei ratti (in base all'AUC). Non esiste una controparte umana del prestomaco dei roditori.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con TTEG. Una revisione della letteratura pubblicata sui glicoli etilenici a basso peso molecolare ha concluso che il rischio di cancerogenicità per TTEG è basso, in base all'assenza di neoplasie e formazione di tumori negli studi cronici sui roditori condotti con glicole etilenico e glicole dietilenico, rispettivamente.

Tossicologia

In uno studio di tossicologia comparativa di 90 giorni nei ratti con tegomil fumarato e dimetilfumarato sono state osservate alterazioni dello stomaco (ispessimento focale/multifocale; iperplasia epiteliale non ghiandolare), dei reni (vacuolizzazione/basofilia tubulare) e del pancreas (apoptosi delle cellule acinari) negli animali trattati con tegomil fumarato e dimetilfumarato con incidenza e gravità simili. Tutti i risultati correlati al tegomil fumarato sono risultati reversibili al termine di un periodo di recupero di 28 giorni, ad eccezione dell'apoptosi delle cellule acinose di gravità minima nel pancreas delle femmine dei gruppi trattati con il tegomil fumarato e il dimetilfumarato. L'incidenza dell'apoptosi delle cellule acinose nel pancreas al termine del periodo di recupero era inferiore negli animali trattati con il tegomil fumarato.

Uno studio tossicologico per via endovenosa di 28 giorni con i metaboliti umani FA-TTEG-MMF e FA-TTEG non ha mostrato alcun effetto avverso all'esposizione corrispondente a 8 - 9,7 volte la C_{max} alla dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD) del tegomil fumarato.

Sono stati condotti studi con dimetilfumarato nei roditori, nei conigli e nelle scimmie con una sospensione di dimetilfumarato (dimetilfumarato in 0,8% di idrossipropilmetilcellulosa) somministrata mediante gavaggio orale. Lo studio di tossicità cronica nei cani è stato condotto con la somministrazione della capsula di dimetilfumarato per via orale.

Dopo la somministrazione orale ripetuta di dimetilfumarato nei topi, nei ratti, nei cani e nelle scimmie sono state osservate alterazioni renali. È stata osservata in tutte le specie la rigenerazione dell'epitelio tubulare renale, indicativa della lesione. L'iperplasia tubulare renale è stata osservata nei ratti che hanno ricevuto il trattamento per tutta la vita (studio di 2 anni). Nei cani che hanno ricevuto dosi giornaliere orali di dimetilfumarato per 11 mesi, il margine calcolato per l'atrofia corticale è stato osservato a 3 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Nelle scimmie che hanno ricevuto dosi giornaliere orali di dimetilfumarato per 12 mesi, è stata osservata necrosi di singole cellule a 2 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Fibrosi interstiziale e atrofia corticale sono state osservate a 6

volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non è nota la rilevanza di questi risultati per gli esseri umani.

Nei testicoli dei ratti e dei cani è stata osservata degenerazione dell'epitelio seminifero. I risultati sono stati osservati approssimativamente alla dose raccomandata nei ratti ed a 3 volte la dose raccomandata nei cani (in base all'AUC). Non è nota la rilevanza di questi risultati per gli esseri umani.

I risultati nel prestomaco dei topi e dei ratti sono stati iperplasia epiteliale squamosa unita e ipercheratosi; infiammazione; e papilloma e carcinoma a cellule squamose in studi della durata di 3 mesi o superiore. Non esiste una controparte umana del prestomaco dei topi e dei ratti.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo con il tegomil fumarato.

La somministrazione orale di dimetilfumarato ai maschi di ratto a 75, 250 e 375 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento non ha avuto effetti sulla fertilità maschile fino alla dose più alta testata (almeno 2 volte la dose raccomandata in base all'AUC). La somministrazione orale di dimetilfumarato alle femmine di ratto a 25, 100 e 250 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento, e continuando fino al 7° giorno di gestazione, ha indotto la riduzione del numero dei cicli di estro per 14 giorni e ha incrementato il numero di animali con diestro prolungato alla dose più alta testata (11 volte la dose raccomandata in base all'AUC).

Queste alterazioni non hanno tuttavia avuto alcun effetto sulla fertilità o sul numero di feti vitali prodotti.

È stato dimostrato che il dimetilfumarato attraversa la membrana placentare ed entra nel sangue fetale dei ratti e dei conigli, con rapporti di concentrazione plasmatica fetale-materna pari a 0,48-0,64 e 0,1, rispettivamente. Non sono state osservate malformazioni nei ratti o nei conigli a qualsiasi dose di dimetilfumarato. La somministrazione di dimetilfumarato a dosi orali di 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha prodotto effetti avversi materni a 4 volte la dose raccomandata in base all'AUC, e basso peso fetale e ritardo dell'ossificazione (metatarsi e falangi degli arti posteriori) a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Il peso fetale inferiore e il ritardo dell'ossificazione sono stati considerati secondari alla tossicità materna (riduzione di peso corporeo e di consumo di cibo).

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 75 e 150 mg/kg/die alle coniglie gravide durante l'organogenesi non ha avuto alcun effetto sullo sviluppo embrionico e ha prodotto un peso materno ridotto a 7 volte la dose raccomandata e l'aumento dell'aborto a 16 volte la dose raccomandata, in base all'AUC.

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte durante la gravidanza e l'allattamento ha prodotto pesi corporei ridotti nella prole F1 e ritardi nella maturazione sessuale nei maschi F1 a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non sono emersi effetti sulla fertilità nella prole F1. Il peso corporeo inferiore della prole è stato considerato secondario alla tossicità materna.

Tossicità in animali giovani

Non sono stati condotti studi di tossicità su animali giovani con il tegomil fumarato.

Due studi di tossicità in ratti giovani con somministrazione orale giornaliera di dimetilfumarato dal 28° giorno postnatale fino al 90°-93° giorno postnatale (equivalente a circa 3 anni e oltre nell'uomo) hanno rivelato tossicità degli organi bersaglio nel rene e nel prestomaco simili a quelle osservate negli animali adulti. Nel primo studio, il dimetilfumarato non ha avuto effetti sullo sviluppo, sul comportamento neurologico o sulla fertilità maschile e femminile fino alla dose massima di 140 mg/kg/die (circa 4,6 volte la dose umana raccomandata sulla base dei limitati dati dell'AUC disponibili nei pazienti pediatrici). Analogamente, nel secondo studio su ratti maschi giovani, non

sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi e accessori maschili fino alla dose massima di dimetilfumarato di 375 mg/kg/die (circa 15 volte l'AUC presunta alla dose pediatrica raccomandata). Tuttavia, una riduzione del contenuto minerale osseo e della sua densità nel femore e nelle vertebre lombari erano evidenti nei ratti maschi giovani. Alterazioni della densitometria ossea sono state inoltre osservate nei ratti giovani dopo la somministrazione orale di diroximel fumarato, un altro estere dell'acido fumarico che viene metabolizzato nello stesso metabolita attivo, monometil fumarato, *in vivo*. Il NOAEL (livello senza effetto nocivo osservato) per le alterazioni della densitometria nei ratti giovani è circa 1,5 volte l'AUC presunta alla dose pediatrica raccomandata. È possibile una relazione tra effetti ossei e riduzione del peso corporeo, ma il coinvolgimento di un effetto diretto non può essere escluso. I risultati a livello osseo sono di rilevanza limitata per i pazienti adulti. Non è nota la rilevanza per i pazienti pediatrici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula (mini compresse con rivestimento enterico)

Cellulosa microcristallina (E460i)
Croscarmellosa sodica (E466)
Talco
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E470b)
Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Trietilcitrato (E1505)
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (1:1) dispersione 30%
Alcol polivinilico (E1203)
Macrogol
Ossido di ferro, giallo (E172)

Involucro della capsula

Gelatina (E428)
Titanio diossido (E171)
Blu Brillante FCF (E133)

Stampa sulla capsula (inchiostro bianco)

Shellac
Idrossido di potassio
Titanio diossido (E171)
Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flaconi di HDPE

30 mesi.

Blister di oPA/alluminio/PVC-alluminio

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconi di HDPE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Blister di oPA/alluminio/PVC-alluminio

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di HDPE

Flaconi con tappi di polipropilene a prova di bambino e contenitore di essiccante (un contenitore per 174 mg e due contenitori per 348 mg).

Capsule gastroresistenti da 174 mg: flacone da 14 capsule rigide gastroresistenti

Capsule gastroresistenti da 348 mg: flaconi da 56 o 168 (3x56) capsule rigide gastroresistenti

Non ingerire il/i contenitore/i di essiccante.

Blister di oPA/alluminio/PVC-alluminio

Capsule gastroresistenti da 174 mg: confezioni da 14 capsule rigide gastroresistenti.

Capsule gastroresistenti da 348 mg: confezioni da 56 capsule rigide gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna
Tel.: +34 93 475 96 00
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1947/001
EU/1/25/1947/002
EU/1/25/1947/003
EU/1/25/1947/004
EU/1/25/1947/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon street, Ergates Industrial Area
2643 Ergates Lefkosia
Cipro

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA - FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RIULVY 174 mg capsule rigide gastroresistenti
tegomil fumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 174,2 mg di tegomil fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida gastroresistente
14 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il contenitore di essiccante. Il contenitore deve rimanere nel flacone fino alla somministrazione di tutte le capsule.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1947/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RIULVY 174 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA - FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RIULVY 174 mg capsule rigide gastroresistenti

tegomil fumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 174,2 mg di tegomil fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida gastroresistente

14 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il contenitore di essiccante. Il contenitore deve rimanere nel flacone fino alla somministrazione di tutte le capsule.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1947/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA - BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RIULVY 174 mg capsule rigide gastroresistenti

tegomil fumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 174,2 mg di tegomil fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida gastroresistente

14 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1947/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RIULVY 174 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA - FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RIULVY 348 mg capsule rigide gastroresistenti

tegomil fumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 348,4 mg di tegomil fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida gastroresistente

56 capsule rigide gastroresistenti

168 capsule rigide gastroresistenti (3x56)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il contenitore di essiccante. Il contenitore deve rimanere nel flacone fino alla somministrazione di tutte le capsule.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1947/004
EU/1/25/1947/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA - FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RIULVY 348 mg capsule rigide gastroresistenti

tegomil fumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 348,4 mg di tegomil fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida gastroresistente
56 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire i contenitori di essiccante. I contenitori devono rimanere nel flacone fino alla somministrazione di tutte le capsule.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1947/004
EU/1/25/1947/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA - BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RIULVY 348 mg capsule rigide gastroresistenti

tegomil fumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 348,4 mg di tegomil fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida gastroresistente

56 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1947/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

RIULVY 174 mg capsule rigide gastroresistenti
tegomil fumarato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RIULVY 348 mg capsule rigide gastroresistenti
tegomil fumarato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

RIULVY 174 mg capsule rigide gastroresistenti
RIULVY 348 mg capsule rigide gastroresistenti
tegomil fumarato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è RIULVY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere RIULVY
3. Come prendere RIULVY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare RIULVY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è RIULVY e a cosa serve

Cos'è RIULVY

RIULVY è un medicinale che contiene il principio attivo **tegomil fumarato**.

A cosa serve RIULVY

RIULVY è utilizzato per trattare la sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente in pazienti di età pari o superiore a 13 anni.

La sclerosi multipla è una malattia cronica che interessa il sistema nervoso centrale (SNC), cioè il cervello e il midollo spinale. La sclerosi multipla recidivante-remittente è caratterizzata da attacchi ripetuti (recidive) di sintomi che interessano il sistema nervoso. I sintomi variano da paziente a paziente, ma comprendono in genere difficoltà di deambulazione, sensazione di squilibrio e difficoltà della vista (ad es. vista offuscata o doppia). Questi sintomi possono scomparire completamente quando la recidiva si risolve, ma alcuni problemi possono rimanere.

Come funziona RIULVY

Sembra che RIULVY agisca impedendo al sistema di difesa del corpo di danneggiare il cervello e il midollo spinale. Questo può anche contribuire a ritardare il peggioramento futuro della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere RIULVY

Non prenda RIULVY

- se è allergico al **tegomil fumarato**, alle **sostanze correlate (chiamate fumarati o esteri dell'acido fumarico)** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se si sospetta che lei soffra di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) o se la diagnosi di PML è stata confermata.

Avvertenze e precauzioni

RIULVY può influire sul **numero dei globuli bianchi nel sangue**, sui **reni** e sul **fegato**. Prima di iniziare a prendere RIULVY, il medico la sottoporrà ad un esame del sangue per contare il numero dei suoi globuli bianchi e controllerà che i suoi reni e il suo fegato funzionino correttamente. Il medico effettuerà gli esami periodicamente durante il trattamento. Nel caso in cui il numero dei suoi globuli bianchi si riduca durante il trattamento, il medico può prendere in considerazione ulteriori esami o l'interruzione della terapia.

Se lei crede che l'SM stia peggiorando (ad esempio, se avverte debolezza o alterazioni della vista) o se nota nuovi sintomi, si rivolga immediatamente al medico perché questi potrebbero essere sintomi di una rara infezione al cervello chiamata PML. La PML è una condizione seria che può portare a disabilità grave o alla morte.

Si rivolga al medico prima di prendere RIULVY se ha:

- una malattia grave ai **reni**
- una malattia grave al **fegato**
- una malattia allo **stomaco** o all'**intestino**
- un'**infezione** grave (come la polmonite)

Con il trattamento con RIULVY può verificarsi l'infezione da herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio). In alcuni casi si sono verificate gravi complicanze. **Informi il medico** immediatamente se sospetta di avere qualsiasi sintomo dell'infezione da herpes zoster.

Con un medicinale contenente dimetilfumarato in combinazione con altri esteri dell'acido fumarico, utilizzato per il trattamento della psoriasi (una malattia della pelle), si è osservato un disturbo renale raro, ma grave, chiamato sindrome di Fanconi. Se nota di urinare in modo più abbondante, se ha più sete e se beve più del normale, i muscoli sono più deboli, oppure in caso di frattura o solo di dolore, contatti il medico il prima possibile in modo che siano intraprese indagini approfondite.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 13 anni perché non sono disponibili dati in questa fascia d'età.

Altri medicinali e RIULVY

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- medicinali che contengono **esteri dell'acido fumarico** (fumarati) utilizzati per il trattamento della psoriasi;
- **medicinali che influiscono sul sistema immunitario**, compresi **chemioterapici, immunosoppressori** o altri **medicinali utilizzati per il trattamento della SM**;
- **medicinali che influiscono sui reni**, compresi alcuni **antibiotici** (utilizzati per il trattamento delle infezioni), **diuretici**, **alcuni tipi di analgesici** (come ibuprofene e altri anti-infiammatori e medicinali simili acquistati senza la prescrizione di un medico) e medicinali che contengono **litio**;
- l'assunzione di RIULVY con certi tipi di vaccini (*vaccini vivi*) potrebbe provocarle un'infezione e deve essere quindi evitata. Il medico le comunicherà se debbano essere somministrati altri tipi di vaccini (*vaccini non vivi*).

RIULVY con alcol

Il consumo di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume, ad es. liquori) maggiore di una piccola quantità (più di 50 ml) deve essere evitato entro un'ora dall'assunzione di RIULVY, perché l'alcol può interagire con questo medicinale. Questo potrebbe causare infiammazione dello stomaco (*gastrite*), particolarmente nelle persone già soggette a gastrite.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono informazioni limitate sugli effetti di questo medicinale sul nascituro, se utilizzato durante la gravidanza. Non usi il medicinale se è in gravidanza, a meno che non ne abbia discusso con il medico e che questo medicinale sia chiaramente necessario per lei.

Allattamento

Non è noto se il principio attivo di RIULVY passi nel latte materno. Il medico le consiglierà se deve interrompere l'allattamento con latte materno o il trattamento con RIULVY. Questo comporta la valutazione del beneficio dell'allattamento per il suo bambino rispetto al beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che RIULVY influisca sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

RIULVY contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere RIULVY

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose iniziale:

La dose iniziale raccomandata è di 174 mg due volte al giorno.

Prenda questa dose iniziale per i primi 7 giorni, e prenda poi la dose regolare.

Dose regolare:

La dose di mantenimento raccomandata è di 348 mg due volte al giorno.

RIULVY è per uso orale.

Ingerisca ogni capsula intera, con un po' d'acqua. Non deve dividere, schiacciare, disciogliere, succhiare o masticare la capsula, perché questo potrebbe aumentare alcuni effetti indesiderati.

Prenda RIULVY con il cibo – può aiutare a ridurre alcuni effetti indesiderati più comuni (elencati al paragrafo 4).

Se prende più RIULVY di quanto deve

Se ha preso troppe capsule, **si rivolga immediatamente al medico**. Potrebbe manifestare effetti indesiderati simili a quelli descritti di seguito nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere RIULVY

Se dimentica o salta una dose, **non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose**.

Può prendere la dose saltata se lascia trascorrere almeno 4 ore tra le dosi. Altrimenti attenda fino alla dose programmata successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e riduzione dei livelli di linfociti

La frequenza della PML non può essere definita sulla base dei dati disponibili (non nota).

RIULVY può ridurre i livelli di linfociti (un tipo di globulo bianco). Avere livelli bassi di globuli bianchi può aumentare il rischio di infezioni, compreso il rischio di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML può provocare disabilità grave o decesso. La PML si è manifestata dopo 1-5 anni di trattamento, per cui il medico deve continuare a monitorare i globuli bianchi per tutta la durata del trattamento. Faccia attenzione a osservare attentamente ogni potenziale sintomo di PML, come descritto di seguito. Il rischio di PML può essere più alto se ha precedentemente assunto medicinali che compromettono la funzionalità del sistema immunitario.

I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere l'insorgenza o il peggioramento di debolezza a carico di un lato del corpo; goffaggine; alterazioni della vista, del pensiero, o della memoria; o confusione o cambiamenti della personalità o difficoltà di linguaggio e di comunicazione di durata superiore a qualche giorno. Pertanto, se ritiene che la sua SM stia peggiorando o se nota qualsiasi nuovo sintomo durante la terapia, è molto importante che si rivolga al medico il prima possibile. Inoltre, informi il suo partner o chi la assiste del suo trattamento. Potrebbero insorgere sintomi di cui lei potrebbe non rendersi conto.

→ **Se manifesta qualcuno di questi sintomi, chiami immediatamente il medico**

Reazioni allergiche gravi

La frequenza delle reazioni allergiche gravi non può essere definita sulla base dei dati disponibili (non nota).

Un effetto indesiderato molto comune è l'arrossamento del viso o del corpo (*flushing*). Tuttavia, se il flushing dovesse essere accompagnato da un'eruzione cutanea rossa o da orticaria e lei manifesta uno qualsiasi di questi sintomi:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua (*angioedema*)
- respiro affannoso, difficoltà respiratorie o respiro corto (*dispnea, ipossia*)
- capogiri o perdita di coscienza (*ipotensione*)

Questo può rappresentare una reazione allergica grave (*anafilassi*).

□ **Smetta di assumere RIULVY e chiami immediatamente un medico**

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- arrossamento del viso o del corpo, sensazione di caldo, di forte calore, di bruciore o di prurito (*flushing*)
- feci molli (*diarrea*)
- sensazione di vomito imminente (*nausea*)
- mal di stomaco o crampi allo stomaco

→ **L'assunzione del medicinale con il cibo** può contribuire a ridurre gli effetti indesiderati sopra menzionati

La presenza di sostanze chiamate chetoni, che sono prodotte naturalmente dal corpo, viene riscontrata molto comunemente negli esami delle urine durante l'assunzione di RIULVY.

Si rivolga al medico per informazioni su come gestire questi effetti indesiderati. Il medico può ridurre la sua dose. Non riduca la dose a meno che il medico non le dica di farlo.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione del rivestimento dell'intestino (*gastroenterite*)
- sensazione di malessere (*vomito*)
- indigestione (*dispepsia*)
- infiammazione del rivestimento dello stomaco (*gastrite*)
- patologia gastrointestinale
- sensazione di bruciore
- vampata di calore, sensazione di calore
- prurito
- eruzione cutanea
- macchie rosa o rosse sulla pelle (*eritema*)
- perdita di capelli (*alopecia*)

Effetti indesiderati che possono emergere dagli esami del sangue o delle urine

- bassi livelli di globuli bianchi (*linfopenia, leucopenia*) nel sangue. La riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue potrebbe indicare che il suo corpo non è in grado di combattere un'infezione in modo adeguato. Se ha un'infezione grave (come la polmonite), si rivolga immediatamente al medico
- proteine (*albumina*) nelle urine
- aumento dei livelli degli enzimi epatici (*alanina aminotransferasi, ALT e aspartato aminotransferasi, AST*) nel sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- reazioni allergiche (*ipersensibilità*)
- riduzione delle piastrine nel sangue

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- infiammazione del fegato e aumento dei livelli degli enzimi epatici (*ALT o AST in combinazione con bilirubina*)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infezione da herpes zoster (fuoco di S. Antonio) con sintomi quali vesciche, bruciore, prurito o dolore cutaneo, in genere su un lato del torso o del viso, e altri sintomi, quali febbre e debolezza nelle prime fasi dell'infezione, seguiti da intorpidimento, macchie rosse o pruriginose con dolore forte
- naso che cola (*rinorrea*)

Bambini (13 anni di età e oltre) e adolescenti

Gli effetti indesiderati sopra elencati valgono anche per i bambini e gli adolescenti.

Alcuni effetti indesiderati sono stati segnalati con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, ad esempio mal di testa, mal di stomaco o crampi allo stomaco, sensazione di malessere (vomito), mal di gola, tosse e mestruazioni dolorose.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare RIULVY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone o sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Per i flaconi di HDPE: non ingerire i contenitori di essiccante. Il/i contenitore/i deve/devono rimanere nel flacone fino alla somministrazione di tutte le capsule.

Per i flaconi di HDPE: questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

Per il blister di Alu-Alu: non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene RIULVY

- **Il principio attivo** è tegomil fumarato.
RIULVY 174 mg: ogni capsula rigida gastroresistente contiene 174,2 mg di tegomil fumarato.
RIULVY 348 mg: ogni capsula rigida gastroresistente contiene 348,4 mg di tegomil fumarato.
- **Gli altri componenti** sono cellulosa microcristallina (E461i), croscarmellosa sodica (E466) (essenzialmente "senza sodio", cfr. paragrafo 2), talco, silice colloidale anidra, magnesio stearato (E470c), ipromellosa (E464), idrossipropilcellulosa (E463), trietilcitrate (E1505), copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1), alcol polivinilico (E1203), macrogol, gelatina (E428), titanio diossido (E171), Blu Brillante FCF (E133), ossido di ferro giallo (E172), shellac, idrossido di potassio e glicole propilenico (E1520).

Descrizione dell'aspetto di RIULVY e contenuto della confezione

Flaconi di HDPE

Le capsule rigide gastroresistenti di RIULVY 174 mg sono di colore bianco opaco e azzurro opaco, con la stampa "174", e sono disponibili in confezioni contenenti 14 capsule rigide gastroresistenti con un contenitore di essiccante per flacone.

Le capsule rigide gastroresistenti di RIULVY 348 mg sono di colore azzurro opaco, con la stampa "348", e sono disponibili in confezioni contenenti 56 o 168 capsule rigide gastroresistenti con due contenitori di essiccante per flacone.

Non ingerire il/i contenitore/i di essiccante.

Blister di oPA/alluminio/PVC-alluminio

Le capsule rigide gastroresistenti di RIULVY 174 mg sono di colore bianco opaco e azzurro opaco, con la stampa "174", e sono disponibili in confezioni contenenti 14 capsule rigide gastroresistenti.

Le capsule rigide gastroresistenti di RIULVY 348 mg sono di colore azzurro opaco, con la stampa "348", e sono disponibili in confezioni contenenti 56 capsule rigide gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione**all'immissione in commercio**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna
Tel.: +34 93 475 96 00
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Produttore

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon street, Ergates Industrial Area
2643 Ergates Lefkosia
Cipro

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna
Tel.: +34 93 475 96 00
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm

Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel: +420 739 232 258

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +36 (30) 542 2071

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel: +31 70 208 5211

Norge

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +34 93 475 96 00

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel.: +34 93 475 96 00

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel.: +34 93 475 96 00

Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
Tel.: +48 783 423 453

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel.: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 475 96 00

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Neuraxpharm Sweden AB
Tel: +46 (0)8 30 91 41

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali:

<https://www.ema.europa.eu>.